

Praca oryginalna

**Wpływ montelukastu sodu na czynność płuc
i objawy kliniczne u chorych na mukowiscydozę****Effect of montelukast on lung function and clinical symptoms in patients with cystic fibrosis**

¹⁾Iwona Stelmach, ¹⁾Aleksandra Korzeniewska, ¹⁾Katarzyna Smejda,
²⁾Iwona Jarosz, ³⁾Włodzimierz Stelmach

¹⁾Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii IP UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu
Kierownik: dr hab. n. med. I. Stelmach

²⁾Zakład Diagnostyki Laboratoryjnej, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny w Zgierzu, Kierownik: mgr M. Malinowska

³⁾Łódzki Oddział Wojewódzki Narodowego Funduszu Zdrowia, Dyrektor: dr n. med. W. Stelmach

Summary: Inflammatory process contributes to progressive lung tissue damage in cystic fibrosis (CF). Cysteinyl leukotrienes have been found in the sputum of CF patients at concentrations sufficient to cause potent biological effect. This study was designed to assess the effect of anti-inflammatory treatment with montelukast sodium in CF patients.

Twelve patients, aged 6-29 were recruited. It was 20 week, placebo-controlled, and randomized, double blind, crossover trial. At first and last week of each treatment course spirometry and whole body plethysmography parameters (FEV1, PEF, FEF25/75%, VC, TGV, Raw and RV) and clinical wheezing and cough scale were measured.

In montelukast group significant improvement in FEV1 (mean±SD, 54,6±22,6 before and 62±19,0 after treatment, p=0,0112) and FEF25/75% (28,9±23,0 before and 37,5±25,5 after treatment, p=0.0053) were observed. Compared with placebo montelukast significantly improved FEV1 (p=0.0032), PEF (p=0.0298) and FEF25/75% (p=0.0091). There was no significant difference in VC, TGV, Raw and RV.

Montelukast compared with placebo significantly decreased cough (p<0,0001) and wheezing (p=0,0002) score. In summary, therapy with montelukast may provide clinical benefit to patients with CF.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2004, 72, 85-89

Key words: cystic fibrosis, inflammation, leukotrienes, montelukast

Mukowiscydoza jest chorobą uwarunkowaną genetycznie o autosomalnym, recesywnym typie dziedziczenia. Choroba oskrzelowo-płucna i jej powikłania stanowią główną przyczynę zgonów chorych na mukowiscydozę (16). Mukowiscydoza charakteryzuje się postępującą destrukcją tkanki płucnej wynikającą z przetrwałego zakażenia bakteryjnego dróg oddechowych i towarzyszącego przewlekłego procesu zapalnego (3). W leczeniu przeciwzapalnym w mukowiscydozie są stosowane – zależnie od indywidualnych wskazań ustalonych w specjalistycznym ośrodku referencyjnym – glikokortykosteroidy wziewne i systemowe, niesterydowe leki przeciwzapalne oraz makrolidy (16), jednakże dotychczas nie opracowano jednolitego schematu leczenia przeciwzapalnego chorych na mukowiscydozę. Leczenie przeciwzapalne stosowane jest przez całe życie i dlatego bezpieczeństwo takiej terapii ma szczególne znaczenie głównie u dzieci. W literaturze są nieliczne doniesienia na temat stosowania leków przeciwleukotrienowych u chorych na mukowiscydozę (14, 19). W procesie zapalnym w mukowiscydozie zasadniczą rolę odgrywają neutrofile (3, 22), nie mniej jednak w ostatnich latach podnoszona jest znacząca rola innych

komórek w tym eozynofików (9, 10, 13). Eozynofile są źródłem licznych mediatorów prozapalnych w tym leukotrienów (2, 21). Leukotrieny odgrywają ważną rolę w reakcji zapalnej w drogach oddechowych (2, 20, 21, 23); modulują proces przesiąkania tkankowego, indukują skurcz naczyń, zwiększają produkcję śluzu w gruczołach układu oddechowego oraz działają chemotaktycznie na eozynofile. Leukotrieny C-4 i D-4 mają zdolność indukcji rozplemu fibroblastów i kłębkowych komórek śródbłonna, oraz wzmocnienia wytwarzania interleukiny-1 przez monocyty. U chorych na mukowiscydozę leukotrieny obecne są w płwocinie i surowicy w stężeniach wystarczających do wywołania efektu biologicznego (4, 7, 15, 18) i dodatkowo stężenia leukotrienów cysteinylowych korelują z ciężkością choroby (17, 20). Kliniczny efekt stosowania leków przeciwleukotrienowych obejmuje: zmniejszenie nadreaktywności oskrzeli, aktywacji eozynofików, przepuszczalności naczyń krwionośnych, zmniejszenie produkcji śluzu i efekt bronchodilatacyjny (1).

Celem badania jest ocena wpływu leczenia montelukastem sodu na czynność płuc i objawy kliniczne u chorych na mukowiscydozę.

Tabela I. Skala kliniczna nasilenia kaszlu i duszności (0-4 punkty)

Table II. 0-4 point wheezing and cough scale

Nasilenie duszności / Wheezing scale	Nasilenie kaszlu / Cough scale
0 – duszność związana tylko z dużym wysiłkiem fizycznym / not troubled with breathlessness except with strenuous exercise	0 – bez kaszlu / no cough at all
1 – duszność podczas wchodzenia po schodach, szybkiego marszu / troubled by shortness of breath when hurrying on the level or walking up a slight hill	1 – pokaśływanie / occasional hems
2 – duszność powodująca zmniejszenie aktywności ruchowej w porównaniu do osób w tym samym wieku (np. wolniejszy marsz) / walks slower than people of the same age on the level because of breathlessness or has stop for breath when walking at own pace on the level	2 – sporadyczny kaszel, bez innych dolegliwości / mild, isolated cough, without additional symptoms
3 – konieczność odpoczynku po pokonaniu 100 metrów lub wejściu na piętro / stops for breath after walking about 100 yards or after a few minutes on the level	3 – napadowy kaszel, bez innych dolegliwości / moderate paroxysmal cough, without additional symptoms
4 – duszność podczas wykonywania podstawowych czynności (np. ubieranie się) / too breathless to leave the house or breathless when dressing or undressing	4 – nasilony, ciągły kaszel z uczuciem dyskomfortu w klatce piersiowej / severe, strenuous cough, accompanied by chest discomfort

Material i metody

Do badania zakwalifikowano 12 chorych (w wieku 6-29 lat) na mukowiscydozę rozpoznaną na podstawie: podwyższonych wartości stężenia chlorków w pocie i/lub badania molekularnego. Dziewięcioro chorych było przewlekłe zakażonych *Pseudomonas aeruginosa*, 2 przez *Staphylococcus aureus*, u jednego pacjenta w płwocinie obecne były oba patogeny. Za kryteria wyłączenia przyjęto: zaostrzenie choroby oskrzelowo-płucnej w okresie czterech tygodni poprzedzających udział w badaniu oraz w trakcie trwania badania, towarzyszącą chorobę atopową (dodatni wynik punktowych testów skórnych na powszechnie występujące alergenów i podwyższony poziom przeciwciał klasy IgE w surowicy krwi), ciężką, terminalną fazę choroby oraz udział w innym badaniu.

Badanie było dwudziestotygodniowe, randomizowane przeprowadzone metodą cross-over z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowane placebo. Przez pierwsze 8 tygodni pacjenci otrzymywali montelukast w dawce 5 lub 10 mg na dobę w zależności od wieku lub placebo, następnie po 4-tygodniowym okresie bez stosowania badanego leku pacjenci, którzy wcześniej przyjmowali montelukast otrzymali placebo, a pacjenci wcześniej przyjmujący placebo otrzymali montelukast na kolejne 8 tygodni. W trakcie badania odbyły się 4 wizyty: wizyta 1 przed rozpoczęciem leczenia, wizyta 2 po 8 tygodniach leczenia, wizyta 3 po 4-tygodniowym okresie bez leczenia lekiem badanym i wizyta 4 po kolejnych 8 tygodniach terapii. Na każdej wizycie wykonano badanie spirometryczne i pletyzmografię (LUNGTEST 1000, MES, Polska) oraz oceniono nasilenie kaszlu i duszności w skali

0-4 (6, 8). Leki bronchodilatacyjne, glikokortykosteroidy i mukolityki przyjmowane były w stałych dawkach w trakcie badania i przez cztery tygodnie poprzedzające udział w badaniu. Program fizjoterapii nie był modyfikowany w trakcie badania. U chorych leczonych β -2 mimetykami zachowano dwunastogodzinny odstęp pomiędzy przyjęciem leku a badaniem czynnościowym płuc.

Podczas każdej wizyty wykonano badanie czynnościowe płuc i badanie bodypletyzmograficzne. Oceniano następujące parametry wyrażone jako procent wartości należnych dla płci, masy ciała i wzrostu: natężona objętość wydechu pierwszosekundowa (FEV_1), szczytowy przepływ wydechu (PEF), średni przepływ wydechu pomiędzy 25 a 75% FVC ($FEF_{25/75\%}$), pojemność życiowa płuc (VC) oraz torakalna objętość gazu (TGV), opór dróg oddechowych (Raw) i objętość zalegająca (RV). Do analizy wybrano najwyższe wartości z trzech wykonanych pomiarów.

Podczas każdej wizyty oceniono nasilenie objawów klinicznych przy użyciu pięciostopniowej skali kaszlu i duszności (tab. I).

Analiza statystyczna

Po odrzuceniu hipotezy zerowej mówiącej o niejednorodności wariancji w teście Levene'a zastosowano dwuczynnikową analizę wariancji dla pomiarów powtarzanych uzupełnioną oceną efektów prostych dla znalezienia różnic obserwowanych parametrów między grupami oraz dla oceny zmian badanych parametrów w czasie leczenia. W porównaniu danych demograficznych pomiędzy badanymi grupami przed badaniem wykorzystano test Studenta lub test U Manna-Whitney'a (w zależności

od rozkładu i jednorodności badanych zmiennych). W testowaniu różnic pomiędzy dyskretnymi zmiennymi zależnymi wykorzystano dokładny dwustronny test Fishera.

Wyniki

Wszyscy pacjenci ukończyli badanie; nie obserwowano zaostrzeń choroby oskrzelowo – płucnej.

Objawy kliniczne

W grupie przyjmującej montelukast u ośmiu chorych zaobserwowano zmniejszenie nasilenia kaszlu o 1 punkt, u dwóch chorych o 2 punkty, a u kolejnych dwóch nie obserwowano zmian. Zmniejszenie nasilenia duszności o 1 punkt zaobserwowano u 7 chorych, o 2 punkty u 1, a u 3 chorych nasilenie duszności nie uległo zmianie. Obserwowane zmiany były istotne statystycznie.

W grupie otrzymującej placebo nasilenie kaszlu nie zmieniło się po leczeniu u 8 chorych, u 2 chorych obserwowano zmniejszenie nasilenia kaszlu o 1 punkt oraz u 2 chorych – nasilenie kaszlu o 1 punkt. Nasilenie duszności nie uległo zmianie u 9 chorych, u 2 – duszność nasiliła się (1 punkt), u jednego pacjenta uzyskano poprawę o 1 punkt.

W grupie placebo zmiany te nie były statystycznie istotne.

Leczenie montelukastem w porównaniu do placebo statystycznie istotnie zmniejszyło nasilenie kaszlu ($p<0,0001$) i duszności ($p=0,0002$) w badanej populacji chorych.

Czynność płuc

W grupie przyjmującej montelukast uzyskano po leczeniu istotny statystycznie wzrost wartości FEV_1 (średnia \pm SD (% wartości należnej), 54,6 \pm 22,6 przed i 62 \pm 19 po leczeniu, $p=0,0112$) i FEF25/75% (28,9 \pm 23 przed i 37,5 \pm 25,5 po leczeniu, $p=0,0053$). W grupie placebo zmiany we wszystkich mierzonych parametrach nie były istotne statystycznie. Leczenie montelukastem w porównaniu do placebo statystycznie istotnie poprawiło wartości FEV_1 ($p=0,003$), PEF ($p=0,03$) i FEF25/75% ($p=0,009$). Nie obserwowano istotnych zmian wartości: VC, TGV, Raw i RV po leczeniu (tab. II).

Tabela II. Wpływ leczenia montelukastem i placebo na czynność płuc i parametry bodypletyzmoграфiczne (% wartości należnych dla płci, wieku, masy ciała i wzrostu).

Table II. Effects of montelukast and placebo on lung functions parameters (% of predicted value)

Montelukast	Przed leczeniem / Before treatment				Po leczeniu / After treatment				P1	P2
	średnia mean	zakres range		SD	średnia mean	zakres range		SD		
FEV_1	55	30	114	23	62	37	110	19	0,011	0,003
PEF	62	27	112	28	70	38	128	26	0,122	0,029
FEF 25/75%	29	7	89	23	38	9	87	26	0,005	0,009
TGV	161	61	544	141	149	47	269	72	0,785	0,734
Raw	229	62	384	97	231	48	397	110	0,98	0,946
RV	244	91	936	255	224	48	462	131	0,829	0,722
VC	69	21	120	27	66	27	109	18	0,576	0,932
Placebo	Przed leczeniem / Before treatment				Po leczeniu / After treatment				P1	P2
	średnia mean	zakres range		SD	średnia mean	zakres range		SD		
FEV_1	55	22	105	21	54	21	104	20	0,194	
PEF	64	17	99	25	60	22	104	26	0,093	
FEF 25/75 %	29	6	82	21	29	6	78	21	0,862	
TGV	140	66	253	70	137	68	245	57	0,346	
Raw	181	48	364	131	215	115	328	89	0,919	
RV	197	49	375	127	187	95	328	93	0,39	
VC	71	28	137	26	66	32	114	24	0,068	

P1 – zmiany w grupach po leczeniu/changes within groups after treatment

P2 – zmiany pomiędzy grupami po leczeniu/changes between groups after treatment.

Omówienie

W naszym badaniu zaobserwowaliśmy istotną poprawę czynności płuc i zmniejszenie nasilenia objawów klinicznych u chorych na mukowiscydozę po ośmiotygodniowym leczeniu montelukastem sodu. Opisany korzystny efekt leczenia montelukastem jest bardzo dobrze udokumentowany u chorych na astmę oskrzelową, gdzie w przeciwieństwie do mukowiscydozy, eozynofile odgrywają zasadniczą rolę w patogenezie procesu zapalnego (5, 21). Nie mniej jednak w literaturze opisywana jest obecność aktywnych eozynofili (9, 10, 13) oraz podwyższone stężenia ich produktów w tym eozynofilowego białka kationowego – ECP, eozynofilowego białka X – EPX, głównego białka zasadowego – MBP i leukotrienów w płwocinie chorych na mukowiscydozę niezależnie od współistnienia atopii (11, 12). Na początku lat 80-tych Cromwel i wsp. (4), Zakrzewski i wsp. (24) oraz O'Driscoll i wsp. (15) przeprowadzili badania, które wykazały obecność leukotrienów cysteinowych i leukotrienu B₄ w płwocinie chorych na mukowiscydozę. W późniejszych badaniach wykazano, że stężenia w jakich leukotrieny występują w wydzielinie dróg oddechowych u chorych są wystarczające do wywołania silnego efektu biologicznego w postaci wzrostu produkcji śluzu i przepuszczalności naczyń, skurczu mięśni gładkich oskrzeli oraz chemotaksji leukocytów (7, 18, 20). Wśród leukotrienów cysteinowych dominuje leukotrien E₄ (LTE₄) (75-90%); stosunkowo niskie poziomy leukotrienu C₄ (LTC₄) i D₄ (LTD₄) mogą być wynikiem ich szybkiej konwersji do LTE₄ (18, 20). Spencer i wsp. stwierdzili, że całkowity poziom leukotrienów cysteinowych i LTE₄ koreluje z nasileniem zmian radiologicznych w płucach (20). Dane te przemawiają za znaczącym udziałem leukotrienów cysteinowych w patogenezie destrukcji miąższu płuc, tym bardziej, że rola leukotrienów nie ogranicza się tylko do efektu prozapalnego, ale obejmuje również mechanizmy fibrogenetyczne (2, 23).

Biorąc pod uwagę powyższe dane wydaje się, że zastosowanie leków blokujących receptory leukotrienowe może przynieść korzystny efekt u chorych na mukowiscydozę. Schmitt-Grohe i wsp. (19) opisują poprawę tolerancji wysiłku u chorych, autorzy nie zaobserwowali jednakże poprawy funkcji płuc po trzytygodniowej terapii montelukastem. W stosunku do naszych obserwacji różnica ta może być spowodowana zbyt krótkim okresem leczenia w powyższym badaniu. Morice i wsp. (14) po 2 tygodniowej terapii montelukastem zaobserwowali istotną poprawę w porannym PEF_R i tolerancji wysiłku. Istotną poprawę po tak krótkim

okresie leczenia można tłumaczyć faktem, że u 45% badanych dodatkowo rozpoznano alergię i właśnie ta grupa chorych najsilniej zareagowała na leczenie. W naszym badaniu chorzy z towarzyszącą alergią byli wykluczeni.

W przedstawionym badaniu zaobserwowaliśmy istotny wzrost wartości FEV₁, PEF i FEF_{25/75%} po leczeniu montelukastem, nie było natomiast różnic w wartościach TGV, Raw, VC i RV. W przebiegu choroby oskrzelowo-płucnej obserwujemy zmiany o charakterze obturacyjnym i restrykcyjnym co znajduje odzwierciedlenie w badaniach czynnościowych płuc. Wartości FEV₁, PEF i FEF_{25/75%} opisują przede wszystkim stopień obturacji dróg oddechowych, który w mukowiscydozie uwarunkowany jest nasilonym procesem zapalnym i wzmożoną produkcją trudnego do ewakuacji śluzu. Wskaźnik FEF_{25/75%} uważany jest za czuły parametr drożności drobnych dróg oddechowych o średnicy poniżej 2 milimetrów. Obserwowane po leczeniu montelukastem zmiany FEV₁, PEF i FEF_{25/75%} mogą być uwarunkowane hamowaniem kaskady reakcji zapalnej spowodowanej działaniem leukotrienów i zmniejszeniem ilości wydzielanego śluzu. Ten efekt prawdopodobnie nie jest jednak wystarczający do zmniejszenia oporu dróg oddechowych, na który w znacznej mierze składają się opory dużych oskrzeli i tchawicy. Parametry takie jak TGV, VC i RV odzwierciedlają utrwalone zmiany w układzie oddechowym, które są nieodwracalne po leczeniu przeciwzapalnym. Jednak leczenie montelukastem może potencjalnie opóźniać destrukcję miąższu płuca bowiem biologiczne spektrum działania leukotrienów nie ogranicza się tylko do efektu prozapalnego, ale obejmuje także efekty fibrogenetyczne. Leukotrieny mają zdolność pobudzania fibrogenyzy poprzez bezpośrednie oddziaływanie na fibroblasty i inne komórki mezenchymalne stymulując ich chemotaksję, proliferację i produkcję kolagenu oraz pośrednio wpływają na ten proces pobudzając wydzielanie czynnika wzrostu fibroblastów – FGF, czynnika martwicy nowotworu – TNF, interleukiny 6 – IL-6 i IL-8, a dodatkowo wykazano, że LTD₄ pobudza proliferację mięśni gładkich oskrzeli poprzez promowanie działania EGF i nasilenie proliferacji fibroblastów (2, 21, 24). Zastosowanie leków antyleukotrienowych może zatem przyczynić się do opóźnienia przebudowy dróg oddechowych u chorych na mukowiscydozę a tym samym zahamowania postępu choroby i złagodzenia jej przebiegu.

Wyniki przedstawionego badania uzasadniają potrzebę prowadzenia dalszych badań nad zastosowaniem inhibitorów receptorów leukotrienowych u chorych na mukowiscydozę.

Wnioski

Montelukast sodu poprawia czynność płuc i zmniejsza nasilenie objawów klinicznych u chorych na mukowiscydozę

Piśmiennictwo

1. Aharony D.: Pharmacology of leukotriene receptor antagonists. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, 214-219.
2. Busse W.: Leukotrienes and inflammation. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998, 157, 210-213.
3. Chmiel J.F, Berger M, Konstan M. W.: The role of inflammation in the pathophysiology of CF lung disease. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2002, 23, 5-27.
4. Cromwell O. i wsp.: Identification of leukotrienes in sputum of patients with cystic fibrosis. *Adv. Prostaglandin Tromboxane Leukot. Res.* 1982, 9, 251-7.
5. Fabbri L. i wsp.: Role of leukotrienes in asthma pathogenesis. *Monaldi Arch. Chest Dis.* 1996, 6, 548-555.
6. Fisman E.Z. i wsp.: The combined cough frequency/severity scoring: a new approach to cough evaluation in clinical settings. *J Med* 2001, 32 (3-4), 181-187.
7. Greally P. i wsp.: Sputum tumor necrosis factor- α and leukotriene concentrations in cystic fibrosis. *Arch. Dis. Child.* 1993, 68, 389-392.
8. Holman W.J. Medical Research Council Committee on Research into chronic bronchitis: instructions for use on the questionnaire on respiratory symptoms. Devon: 1966.
9. Koller D. Y. i wsp.: Cytokine concentrations in sputum from patients with cystic fibrosis and their relation to eosinophil activity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997, 155, 1050-1054.
10. Koller D. Y. i wsp.: Eosinophilic activation in cystic fibrosis. *Thorax* 1994, 49, 496-499.
11. Koller D. Y. i wsp.: Major basic protein, but not eosinophil cationic protein or eosinophil protein X, is related to atopy in cystic fibrosis. *Allergy* 1999, 54 (10), 1094-1099.
12. Koller D. Y. i wsp.: Serum eosinophil cationic protein, eosinophil protein X and eosinophil peroxidase in relation to pulmonary function in cystic fibrosis. *Clin. Exp. Allergy* 1998, 28 (2), 241-248.
13. Koller D. Y., Urbanek R., Gotz M.: Increased degranulation of eosinophil and neutrophil granulocytes in cystic fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1995, 152, 629-633.
14. Morice AH, Kastelik JA, Aziz I.: Montelukast sodium in cystic fibrosis. *Thorax* 2001, 56, 244-245.
15. O'Driscoll B. R., Cromwell O., Kay A. B.: Sputum leukotrienes in obstructive airways diseases. *Clin. Exp. Immunol.* 1984, 55, 397-404.
16. Pogorzelski A., Żebrak J.: Zasady leczenia chorych na mukowiscydozę. *Klin. Ped.* 1996, 4 (3), 33-42.
17. Sagel S. D. i wsp.: Induced sputum inflammatory measures correlate with lung function in children with cystic fibrosis. *J. Pediatr.* 2002, 141, 811-817.
18. Sampson A. P. i wsp.: Leukotrienes in the sputum and urine of cystic fibrosis children. *Br. J. clin. Pharmac.* 1990, 30, 861-869.
19. Schmitt-Grohe S. i wsp.: Anti-inflammatory effects of montelukast in mild cystic fibrosis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002, 89(6), 599-605.
20. Spencer D. A. i wsp.: Sputum cysteinyl-leukotriene levels correlate with severity of pulmonary disease in children with cystic fibrosis. *Pediatr. Pulmonol.* 1992, 12, 90-94.
21. Stelmach I. i wsp.: Leki antyleukotrienowe w leczeniu astmy oskrzelowej u dzieci. *Przegl. Ped.* 2001, 31(1), 19-24.
22. Weiss S. J.: Tissue destruction by neutrophils. *N. Engl. J. Med.* 1989, 320, 365-375.
23. Wilborn J. i wsp.: Constitutive activation of 5-lipoxygenase in the lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1996, 97, 1827-1836.
24. Zakrzewski J. i wsp.: Lipid mediators in cystic fibrosis and chronic obstructive pulmonary disease. *Am. Rev. Resp. Dis.* 1987, 136, 779-782.

Wpłynęła: 27.11.2003

Oddział Kliniczny Interny Dziecięcej i Alergologii IP UM w Łodzi, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny
95-100 Zgierz ul. Parzęczewska 35, e-mail: interna@wss.zgierz.pl